

Requested Patent: DE19922368A1

Title:

NEW HYBRID POLYMER COMPOSITION, USEFUL AS CARRIER  
FOR CONTROLLED DRUG RELEASE, COMPRISING  
WATER-SOLUBLE POLYMERS AND SILICON OXIDE UNITS  
BONDED VIA POLYMERIZABLE GROUPS ;

Abstracted Patent: DE19922368 ;

Publication Date: 2000-11-16 ;

Inventor(s):

WOITSCHIG GERHARD (DE); PIETRAS ULRIKE (DE);  
SCHABRODT HEIDI (DE) ;

Applicant(s): FEW CHEMICALS GMBH (DE) ;

Application Number: DE19991022368 19990514 ;

Priority Number(s): DE19991022368 19990514 ;

IPC Classification:

C08L101/10 ; C08L5/00 ; C08L1/00 ; C08L99/00 ; A61K9/26 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

A new polymer composition (I) consists of water-soluble polymers and silicon oxide units, bonded together via polymerizable groups. An Independent claim is included for the preparation of (I), by treating an aqueous solution of a polymer (II) with alkoxysilanes (III) (or their hydrolyzates or derived silicon oxide sols), where both components contain polymerizable groups.

013557599

WPI Acc No: 2001-041806/200106

XRAM Acc No: C01-012221

New hybrid polymer composition, useful as carrier for controlled drug release, comprising water-soluble polymers and silicon oxide units bonded via polymerizable groups

Patent Assignee: FEW CHEM GMBH (FEWC-N)

Inventor: PIETRAS U; SCHABRODT H; WOITSCHIG G

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19922368	A1	20001116	DE 1022368	A	19990514	200106 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1022368 A 19990514

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19922368	A1		5	C08L-101/10	

Abstract (Basic): DE 19922368 A1

Abstract (Basic):

NOVELTY - A new polymer composition (I) consists of water-soluble polymers and silicon oxide units, bonded together via polymerizable groups.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is included for the preparation of (I), by treating an aqueous solution of a polymer (II) with alkoxysilanes (III) (or their hydrolyzates or derived silicon oxide sols), where both components contain polymerizable groups.

USE - The hybrid polymers (I) are used (especially in particle, matrix or encapsulating material form) as a carrier system for biologically active agents, especially as a carrier for controlled release of pharmaceutical drugs (all claimed). Polymeric drug carrier systems are useful in human or veterinary medical applications, e.g. in:

- (i) bonding psychic drugs ((e.g. dopamine) to polymeric \*nanoparticles\* which can cross the blood-brain barrier;
- (ii) protective encapsulation and controlled release of water-soluble peptide, protein or gene therapeutic drugs (including hormones, insulin and vaccines);
- (iii) bonding endothelial growth factors to polymeric wound dressings to accelerate tissue regeneration;
- (iv) local therapy of eye diseases, e.g. using slow-release \*nanoparticles\* containing pilocarpine;
- (v) production of subcutaneously or intramuscularly administered mini-implants for long-term release of hormones or hormone production regulators;
- (vi) targeted delivery of cytostatic agents to tumor cells; or
- (vii) transporting peptide or protein to the colon for targeted release or treatment of localized disorders.

ADVANTAGE - (I) are hybrids of biocompatible polymers and biologically inert silicon oxide molecules, and are widely applicable and free of side effects. They have high chemical, physical, mechanical and thermal stability. The rate of degradation, and thus the rate of drug release, is reproducible and can be controlled as desired via the degree of intermolecular crosslinking, with no problems due to charge-dependent properties (as with natural polymer carriers).

pp; 5 DwgNo 0/0



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Off nl ungsschrift  
⑩ DE 199 22 368 A 1

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 08 L 101/10**  
C 08 L 5/00  
C 08 L 1/00  
C 08 L 99/00  
A 61 K 9/26

②1 Aktenzeichen: 199 22 368.8  
②2 Anmeldetag: 14. 5. 1999  
④3 Offenlegungstag: 16. 11. 2000

DE 199 22 368 A 1

⑦1 Anmelder:  
FEW Chemicals GmbH, 06766 Wolfen, DE  
  
⑦4 Vertreter:  
v. Bezold & Sozien, 80799 München

⑦2 Erfinder:  
Woitschig, Gerhard, 06766 Wolfen, DE; Schabrodt,  
Heidi, 06766 Thalheim, DE; Pietras, Ulrike, Dr.,  
14163 Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Polymerzusammensetzung und Verfahren zu deren Herstellung

⑤7 Es wird eine Polymerzusammensetzung aus wasserlöslichen Polymeren und Siliziumoxidbausteinen beschrieben, die durch Polymerisation verbunden sind. Die wasserlöslichen Polymere sind biokompatible und/oder bioabbaubare Polymere, wie z. B. Polysaccharide, Proteine und/oder Zellulosederivate. Die Polymerzusammensetzung wird durch Polymerisation von polymerisationsfähigen Gruppen enthaltenden wasserlöslichen Polymeren mit polymerisationsfähigen Gruppen enthaltenden Alkoxysilanen, deren Hydrolysaten oder den aus ihnen gebildeten Siliziumoxidsolen gebildet und als Trägermaterial, z. B. als Matrix oder Umhüllung für biologisch aktive Agenzien, bevorzugt pharmazeutische Wirkstoffe, die gesteuert freigesetzt werden sollen, verwendet.

DE 199 22 368 A 1

Die Erfindung betrifft eine Polymerzusammensetzung oder Hybridpolymere, die funktionelle, wasserlösliche Polymere enthalten, insbesondere eine Polymerzusammensetzung aus biokompatiblen und/oder bioabbaubaren Polymeren, die mit Siliziumoxidbausteinen vernetzt sind, ein Verfahren zu deren Herstellung und Verwendungen der Polymerzusammensetzung als Matrix- oder Umhüllungsmaterial für biologisch aktive Agenzien, vorzugsweise für pharmazeutische Wirkstoffe.

Biologisch abbaubare Polymere werden im Bereich der Medizin und Tiermedizin bereits seit Jahren in verschiedenen Anwendungsformen eingesetzt, so z. B. als resorbierbare chirurgische Nahtmaterialien, als Implantate oder als Trägersubstanzen in sog. Drug-Delivery-Systemen, bei denen pharmazeutische Wirkstoffe an polymere Träger gekoppelt und gesteuert freigesetzt werden. Die heute hierfür am häufigsten verwendeten und wegen ihrer Sicherheit und Unbedenklichkeit einzigen von der Federal Drug Administration (FDA) der USA zugelassenen, bioverträglichen und bioabbaubaren Polymere sind die thermoplastischen Polyester der  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren, wie z. B. Poly-Milchsäure sowie ihre Co-Polymere mit Glykolsäure (PLA/PLGA).

PLA/PLGA eignet sich jedoch nur eingeschränkt als Matrixmaterial für wasserlösliche Wirkstoffe, wie z. B. Peptide und Proteine. Nach Applikation entstehen durch den hydrolytischen Abbau des Polymers auch innerhalb der Matrix freie Carboxylgruppen, die den pH-Wert absenken und so zu einer Denaturierung des Peptids/Proteins bzw. zu einem beschleunigten Polymerabbau von innen führen, so daß der Wirkstoff ungesteuert freigegeben wird. Desweiteren hat PLA/PLGA lipophile Eigenschaften, so daß bei größeren hydrophilen Wirkstoffen, wie z. B. Peptiden/Proteinen, diese bei Einbettung in die lipophile Matrix an der Oberfläche ebenfalls denaturieren.

Von Seiten der pharmazeutischen Forschung besteht somit großer Bedarf an alternativen Polymeren. Die Vielzahl der wissenschaftlichen Publikationen bzw. die Patentliteratur, die natürliche, halbsynthetische und synthetische Polymere und ihre Modifikationen betreffen, beweisen die Intensität der Forschung auf diesem Gebiet, das auch die partikulären Wirkstoffträgersysteme umfaßt. Diese sind in Form von Mikropartikeln als Mikrokapseln oder Mikrosphären (ca. 1–1000  $\mu\text{m}$ ) und Nanopartikeln als Nanokapseln oder Nanosphären (ca. 10–1000 nm) oder in Form von Mini-Implantaten in der klinischen Erprobung, erste Gebrauchsformen sind bereits auf dem Markt bzw. aus der Literatur bekannt (siehe "Microspheres And Drug Therapy, Pharmaceutical, Immunological And Medical Aspects" ed. S. S. Davies, et al., Elsevier, Amsterdam 1984; "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen" R. H. Müller et al. Wiss. Ver.-ges., 2. Aufl., 1998; "Pharmazeutische Technologie" K. H. Bauer et al. 5. Aufl. 1997; "Microencapsulation, Methods and Industrial Applications" ed. S. Benita, M. Dekker, Inc. N. Y. 1996; "Microencapsulation of Drugs" ed. T. L. Whately, Harwood Academic Publishers, 1992). Sie enthalten ausschließlich PLA/PLGA als Trägermaterial und die Wirkstoffe Bromocriptin bzw. verschiedene LH-RH Agonisten.

Die wirkstoffbeladenen polymeren Träger werden als Depotinjektion intramuskulär oder subkutan verabreicht oder werden teilweise gezielt in Organe, Gewebe und Zellen eingeschleust, wobei der Arzneistoff gesteuert freigesetzt wird. Durch Variation der Trägermatrix und durch hydrophile oder lipophile Modifikation der Trägeroberflächen ist es möglich, die zielgerichtete Medikation im Organismus zu

verbessern, so daß einerseits das Zielorgan mit der optimalen therapeutischen Dosierung versorgt, andererseits die systemische Belastung mit unnötig hohen Wirkstoffdosen reduziert werden kann.

Auch aus medizinischen Gründen wird im Interesse einer sicheren, patientenorientierten Therapie angestrebt, die Darreichungsformen von Arzneimitteln gezielt zu verändern.

So hat die meist übliche orale Arzneistoffapplikation erhebliche Nachteile, wie z. B. Einfluß der Nahrung auf die Resorption, intra- und interindividuelle Schwankungen der Plasmaspiegel, Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit durch den "First-Pass-Effekt" sowie Abbau im Gastrointestinaltrakt. Zur Kompensation dieser Nachteile wird die Wirkstoffdosis häufig überhöht. Das kann jedoch zu unerwünschten lokalen oder systemischen Wirkungen führen.

Bei parenteraler Applikation erfordern kurze Halbwertszeiten oftmals eine mehrfach tägliche Injektion, was eine erhebliche, nur ungern tolerierte Beeinträchtigung für den Patienten darstellt.

Ein weiteres Problem besteht darin, daß die Anwendung einiger therapeutisch interessanter und wertvoller Substanzen klinisch limitiert ist, da sie wegen ihrer physiko-chemischen Eigenschaften eine zu häufige Verabreichung erfordern ("Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", "Microencapsulation, Methods and Industrial Applications" siehe oben).

Die Entwicklung neuer und die Verbesserung derzeit gebräuchlicher Arzneimittelsysteme, mit denen auch die individuellen Erfordernisse des einzelnen Patienten besser berücksichtigt werden können, wird somit angestrebt.

Beispiele, die dem bisherigen Stand der Forschung, d. h. dem Einsatz der Polymere als Trägersysteme für Wirkstoffe bspw. als Mikrokapseln, Mikro- oder Nanopartikel, Mini-Implantate oder auch als schichtartige Systeme wie transdermale Pflaster oder als Wundauflagen in Verbänden für die verzögerte Freisetzung von inkorporierten Wirkstoffen entsprechen, sind im folgenden genannt. Keines der genannten Beispiele enthält jedoch Hybridpolymere, die aus organischen und anorganischen Bestandteilen zusammengesetzt sind und der hier beschriebenen Erfindung entsprechen würde. Die Beispiele umfassen:

- die Bindung von Arzneistoffen wie Psychopharmaka (z. B. Dopamin) an polymere Nanopartikel, wodurch die für höhermolekulare Stoffe undurchlässige Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann,
- die Verkapselung oder Inkorporierung wasserlöslicher Peptide, Proteine (z. B. Hormone, Insulin, Impfstoffe) oder Gentherapeutika in polymere Träger zum Schutz vor vorzeitigem Abbau bzw. zur kontinuierlichen, zeitlich definierten Wirkstofffreigabe (wegen der guten Resorptionsverhältnisse an der Schleimhaut werden bio- bzw. mukoadhäsive Applikationsformen klinisch getestet),
- die Einbindung endothelialer Wachstumsfaktoren in polymere Wundauflagen der neuartigen feuchten Wundverbände zur beschleunigten Regeneration zerstörten Gewebes,
- die lokale Therapie von Augenerkrankungen (z. B. Pilocarpin) unter Verwendung von Nanopartikel-Dispersionen, Mikroemulsionen, Sol-Gel-Umwandlungen von Augentropfen bzw. Trägersystemeinsätzen, die für eine kontinuierliche und längerfristige Wirkstoffzufuhr sorgen sollen,
- die Herstellung von Mini-Implantaten für die subkutane oder intramuskuläre Applikation auf Basis von Polymermatrizen als Wirkstoffträger mit gesteuerter Freisetzung zur Erzielung langfristiger Depotwirkung.

gen z. B. von Hormonen oder Substanzen, die die Hormonproduktion steuern,  
 – der zielgerichtete Wirkstofftransport bei der Tumorthherapie, mittels spezifischer, an die Tumorzellen bindender, mit Cytostatika beladener polymerer Träger, wodurch die tumorwirksame Konzentration ohne das Risiko systemischer Nebenwirkungen oder die zellschädigende Wirkung von Cytostatika auf gesunde Zellen erhöht werden kann, oder  
 – der Transport von Wirkstoffen sowie ihre spezifische Freigabe im Colon einerseits zur gezielten Verabreichung von Peptiden und Proteinen, andererseits zur Behandlung dort lokalisierter Erkrankungen.

Anwendungen polymerer Trägersysteme sind z. B. aus den oben zitierten Publikationen "Microspheres And Drug Therapy, Pharmaceutical, Immunological And Medical Aspects", "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", "Pharmazeutische Technologie" "Microencapsulation, Methods and Industrial Applications", und "Microencapsulation of Drugs" (ed. T. L. Whateley, Harwood Academic Publishers, 1992), und auch aus "Microcapsule Processing and Technology" (A. Kondo ed. J. Wade Van Valkenburg, M. Dekker, Inc. N. Y 1979), und "Microencapsulation And Related Drug Processes" (Patrick, B. Deasy, M. Dekker, Inc. N.Y 1984) bekannt.

Ein genereller Nachteil der bisher verwendeten Trägersysteme besteht darin, daß diese bislang spezifisch an bestimmte Applikationen oder Wirkstoffe angepaßt sind, daß der Polymerabbau und damit die Freigabe des gebundenen Wirkstoffes nicht optimal gesteuert werden kann, bzw. daß Abbauprodukte entstehen, die die Wirksamkeit des gebundenen biologischen Agens beeinträchtigen können. Ferner ist nachteilig, wenn ein Trägerpolymer selbst reaktive Gruppen aufweist, die geeignet sind, mit dem Wirkstoff Verbindungen einzugehen.

Trägerpolymere mit einem breiten Anwendungsbereich und definierten Eigenschaften, die die Realisierung selektiver und nebenwirkungsfreier Systeme ermöglichen, sind bisher nicht verfügbar.

Ein weiterer Nachteil herkömmlicher Trägerpolymere ist der Einsatz synthetischer, nicht-biokompatibler Komponenten, Hilfsstoffe und Chemikalien, die bspw. der Härtung des Produktes dienen und die im Organismus oft unerwünschte Reaktionen hervorrufen, so daß deren Gehalt im Endprodukt von Seiten der Zulassungsbehörden strengen Regulationen unterliegen.

Aus DE 44 16 003 und EP 0680753 ist ein Verfahren bekannt, in dem organische Flüssigkeiten oder Öle durch einen Sol-Gel-Verfahren (s. "Sol-Gel-Science", C. J. Brinker, G. W. Scherer Academic Press Inc., San Diego 1990) in Metalloxide inkorporiert werden. Zur Herstellung von Pulvern oder Filmen wird die zu inkorporierende Flüssigkeit in einem organisch-wäßrigen Metalloxid-Sol gelöst, das durch saure oder alkalische Hydrolyse von Metallalkoxiden (Silizium-, Aluminium- oder Titanalkoxid oder deren Gemische) in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel erhalten wird. Die mit organischen Flüssigkeiten oder Ölen beladenen Metalloxid-Sole werden z. B. durch Trocknung in ein Metalloxidpulver, über den Gel-Zustand nach anschließender Trocknung in ein rieselfähiges Pulver oder durch übliche Beschichtungsmethoden auf Schichtträger aufgebracht. Die Freisetzung der inkorporierten organischen Flüssigkeiten oder Öle erfolgt durch Zusatz von speziellen Penetrationsmitteln oder durch Temperaturerhöhung. Eine Beschränkung dieser Technik besteht jedoch in der Bindung an transdermale Systeme.

Der Einsatz von Biopolymeren als Matrixmaterialien für

Wirkstoffapplikationen ist bisher nur eingeschränkt realisierbar, da die Rohstoffchargen in ihrer Reinheit und Zusammensetzung stark variieren können. Das führt zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen und Qualitätseinbußen, die insbesondere bei Anwendungen in der Medizin, Tiermedizin und Pharmazie inakzeptabel sind.

Andererseits sind Trägermaterialien auf Basis von anorganischen Substanzen (z. B. Metalloxiden) auch nicht uneingeschränkt einsetzbar, da diese biologisch nicht abbaubar sind und gegebenenfalls im Organismus akkumuliert werden oder zu Problemen bei der Ausscheidung aus dem Körper führen.

Es ist Aufgabe der Erfindung, eine verbesserte Polymerzusammensetzung aus organischen und anorganischen Bestandteilen anzugeben, mit der die genannten Nachteile herkömmlicher Trägerpolymere überwunden werden und die einen erweiterten Anwendungsbereich besitzt, wobei insbesondere eine Polymerzusammensetzung als Trägermaterial für Wirkstoffe geschaffen werden soll, dessen Eigenschaften variiert, definiert, evaluiert und dem Anwendungszweck angepaßt werden können. Die Aufgabe der Erfindung ist es auch, ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Polymerzusammensetzung und Verwendungen hierfür anzugeben.

Diese Aufgabe wird durch eine Polymerzusammensetzung mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 und ein Verfahren mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 7 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen und Verwendungen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die Grundidee der Erfindung ist es, eine Polymerzusammensetzung aus wasserlöslichen Polymeren und gebundenen Siliziumoxid-Bausteinen anzugeben, die durch Polymerisation verbunden sind. Hierzu besitzen die wasserlöslichen Polymere einerseits und die Siliziumoxid-Bausteine andererseits jeweils polymerisationsfähige, ungesättigte Gruppen. Als wasserlösliche Polymere werden bevorzugt biologisch abbaubare Polymere, wie z. B. hydrokolloide Biopolymere, verwendet, in die ungesättigte Gruppen eingebaut sind, die die Polymerisationsfähigkeit herstellen. Dies erfolgt beispielsweise durch den Einbau von Methacryl-, Acryl-, Allyl- oder Vinylgruppen oder Butadienen. Die organischen und anorganischen Bestandteilen der Zusammensetzung sind anwendungsabhängig in vorbestimmterweise gesteuert kombinierbar.

Die Polymerzusammensetzung wird somit durch Polymerisation von polymerisationsfähigen Gruppen enthaltenden wasserlöslichen Polymeren mit polymerisationsfähigen Gruppen enthaltenden Alkoxysilanen, deren Hydrolysaten oder den aus Ihnen gebildeten Siliziumoxidsolen gebildet.

Eine bevorzugte Anwendung der Erfindung liegt in der Schaffung von Trägersystemen für Wirkstoffe in der Medizin und Tiermedizin bzw. Pharmazie. Hier bieten sich die folgenden besonderen Vorteile: Es werden biokompatible Polymere mit biologisch inerten Siliziumoxidmolekülen kombiniert. Damit werden universell einsetzbare Hybridpolymere geschaffen, mit denen die vorgenannten wesentlichen Nachteile bei der Applikation biologisch aktiver Agenzien in natürlichen Polymeren beseitigt werden, so werden beispielsweise die Überwindung der bisherigen Chargenabhängigkeit der Eigenschaften, eine hohe chemische, physikalische, mechanische und thermische Stabilität, eine reproduzierbare Veränderung des Freigabeverhaltens für inkorporierte Wirkstoffe, das über den intermolekularen Vernetzungsgrad gezielt gesteuert werden kann, und eine reproduzierbare Steuerung des Polymerabbaus erzielt.

Die Freigabe des Wirkstoffes erfolgt durch biologische Reaktionen wie z. B. Bioabbau, Quellung, Erosion des Polymers. Die SiOX-Komponenten werden unverändert aus-

geschieden.

Die Verwendung erfindungsgemäßer Hybridpolymere ist jedoch nicht auf den Einsatz als Wirkstoffträger in der Medizin, Tiermedizin bzw. Pharmazie beschränkt. Anwendungen sind auch in technischen Bereichen (z. B. Herstellung funktionellen Schichten, Überzüge) möglich, wobei die reproduzierbare und definierte Einstellung bestimmter Polymereigenschaften und gegebenenfalls realisierte, biologische Abbaubarkeit genutzt werden. Desweiteren können die neuartigen Hybridpolymere in allen Bereichen eingesetzt werden, in denen eine erhöhte Stabilität wasserlöslicher Biopolymere erwünscht ist bzw. das gebundene Agens vor dem umgebenden Medium geschützt oder gesteuert freigesetzt werden soll.

Die erfindungsgemäße Polymerzusammensetzung besteht aus funktionellen, wasserlöslichen Polymeren und gebundenen  $\text{SiO}_x$ -Molekülen. Die quantitative Zusammensetzung wird anwendungsspezifisch je nach den gewünschten Hybridpolymereigenschaften gewählt. Die funktionellen, wasserlöslichen Polymere umfassen vorzugsweise biokompatible, bioabbaubare Polymere. Es werden z. B. Polysaccharide, Proteine und/oder Zellulosederivate eingesetzt, die mit ungesättigten Gruppen versehen sind. Beispiele für erfindungsgemäß einzeln oder in Kombination verwendete wasserlösliche Polymere sind:

+ Polysaccharide (z. B. Stärke, Dextrane, Lactosen etc.),  
+ Proteine (z. B. Gelatine mittlere Molmasse 20.000–400.000, Albumin, Kollagen etc.),  
+ Zellulosederivate (z. B. Hydroxypropylzellulose, Zellulosesulfat, Carboxymethylzellulose, Hydroxyethylzellulose etc.).

Die erfindungsgemäße Polymerzusammensetzung wird als Feststoff (beispielsweise in Partikel- oder Schichtform) oder Lösung hergestellt. In Abhängigkeit von den Herstellungsbedingungen, besitzt die Polymerzusammensetzung einen bestimmten Vernetzungsgrad bzw. eine bestimmte Maschenweite oder Porengröße.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der neuartigen Polymerzusammensetzung. Hierzu wird eine Polymerlösung mit Alkoxysilanen deren Hydrolysaten oder den aus ihnen gebildeten Siliziumoxidsolen versetzt. Die Polymerlösung ist eine verdünnte Lösung des wasserlöslichen Polymers. Der Polymeranteil in der Lösung beträgt 0,1–10 Masseprozent.

Bei den Alkoxysilanen handelt es sich um Verbindungen, die die allgemeine Formel  $\text{Si}(\text{OR})_x\text{R}^1_x\text{R}^2_z$  besitzen, wobei R für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe steht,  $\text{R}^1$  für eine polymerisationsfähige Gruppe wie z. B. Acryloxypropyl, Methacryloxyethyl-, Methacryloxypropyl-, Allyl-, Octenyl- oder Vinyl steht.  $\text{R}^2$  stellt eine Methyl- oder Ethylgruppe dar. X steht für eine Zahl von 1 bis 3 und y für die Zahl 1 und z für eine Zahl im Bereich von 0 bis 2.

Die Darstellung der Hybridpolymeren erfolgt so, daß in der Hauptkette und/oder in den Nebenkettengruppen der beschriebenen wasserlöslichen Polymeren vorhandene und/oder durch zusätzliche chemische Modifizierung erzeugte polymerisationsfähige Gruppen mit den entsprechenden polymerisationsfähigen Gruppen der Alkoxysilane, deren Hydrolysaten oder den aus ihnen gebildeten Siliziumoxidsolen reagieren. Zusätzlich finden Reaktionen zwischen den Siliziumverbindungen statt, insbesondere Kondensationsreaktionen, die sowohl im sauren wie auch im basischen Milieu stattfinden können.

Die Vernetzung der wasserlöslichen Polymere findet durch Polymerisation, bevorzugt durch radikalische Suspensionspolymerisation, statt.

Der Anteil der Alkoxysilane, deren Hydrolysate oder der aus ihnen gebildeten nichtfunktionellen Siliziumoxidsolen

beträgt in Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangspolymeren 1–20 Masseprozent. Bevorzugt werden 5–10 Masseprozent zur Umsetzung mit den wasserlöslichen Polymeren verwendet.

Für eine Einlagerung von biologisch aktiven Wirkstoffen direkt bei der Bildung der Hybridpolymeren werden die biologisch aktiven Agenzien in Gegenwart einer hybridpolymerbildenden Komponente, vorzugsweise einem biokompatiblen, wasserlöslichen Polymeren, gelöst. Die Vernetzung (Polymerisation) erfolgt in einem W/O-System. Dazu wird die den Wirkstoff enthaltene Polymerkomponente in einem unpolaren organischen Lösungsmittel wie z. B. Hexan, Cyclohexan o. a. dispergiert. Nach der Vernetzung liegt die den Wirkstoff enthaltende Polymerzusammensetzung im gelösten Zustand vor.

Zunächst erfolgt eine Phasentrennung in an sich bekannter schonender Weise z. B. durch Destillation am Dünnschichtverdampfer. Anschließend wird die den Wirkstoff enthaltende vernetzte Polymerzusammensetzung isoliert. Die Feststoffisolierung erfolgt beispielsweise durch ein an sich bekanntes Trocknungsverfahren, wie z. B. Wirbelschicht-Trocknung, Sprühtrocknung, Gefriertrocknung.

Die erfindungsgemäße Polymerzusammensetzung wird vorzugsweise als Trägermaterial, d. h. als Matrix oder Umhüllung für biologisch aktive Agenzien, insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe, die gesteuert freigesetzt werden sollen, verwendet. Die Verwendung erfolgt insbesondere entsprechend den oben angegebenen Beispielen für den Einsatz von Polymeren als Trägersysteme.

Im folgenden werden einige Beispiele für Rezepturen im Rahmen der Erfindung genannt:

#### Beispiel 1

In einem geeigneten Doppelmantelgefäß mit Kühl- und Heizvorrichtung, Rührer, Dispergiervorrichtung, Temperaturmessung werden 2000 g Cyclohexan vorgelegt. Unter Rühren bei ca. 500 U/min werden 5 g eines Emulgators eingebracht. Währenddessen werden in einem zweiten Doppelmantelgefäß mit Kühl- und Heizvorrichtung, Rührer, Dispergiervorrichtung, Temperaturmessung und pH-Wert-Messung 224 g einer methacrylierten Gelatine unter Rühren bei ca. 400 U/min und ca. 30°C in 476 ml destilliertem Wasser gelöst.

Danach werden 78,5 g eines 10%igen methacrylierten Soles der Gelatinelösung hinzugefügt. Nach ca. 10 Minuten Rührzeit werden in diese Lösung 1,25 g FITC-Dextran eingetragen. Anschließend werden nach weiteren 10 Minuten Rührzeit 150 mg Ammoniumperoxodisulfat der Lösung zugesetzt.

Abschließend wird die den Wirkstoff, das Sol und den Initiator enthaltende wäßrige Gelatinelösung unter Rühren bei ca. 500 U/min in das vorbereitete Doppelmantelgefäß mit dem Cyclohexan eingetragen. Es wird ca. 5 Minuten dispergiert. Die Temperatur wird auf 50°C–55°C erhöht und unter Beibehaltung der Rührerdrehzahl etwa 60 Minuten gerührt. Nun werden die Phasen durch Destillation am Dünnschichtverdampfer getrennt. Die wäßrige Phase wird im Sprühtrockner in bekannter Weise getrocknet.

Die erhaltenen Mikropartikel werden in geeigneten Gefäßen unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt.

#### Beispiel 2

In einem geeigneten Doppelmantelgefäß mit Kühl- und Heizvorrichtung, Rührer, Dispergiervorrichtung, Temperaturmessung werden 2000 g Cyclohexan vorgelegt. Unter Rühren bei ca. 500 U/min werden 5 g eines Emulgators ein-

gebracht. Währenddessen werden in einem zweiten Doppelmantelgefäß mit Kühl- und Heizvorrichtung, Rührer, Dispergiervorrichtung, Temperaturmessung und pH-Wert-Messung 224 g einer methacrylierten Gelatine unter Rühren bei ca. 400 U/min und ca. 30°C in 476 ml destilliertem Wasser gelöst.

Danach werden 100 g eines 5%igen methacrylierten Solles der Gelatinelösung hinzugefügt. Nach ca. 10 Minuten Rührzeit werden in diese Lösung 1,25 g Leuporelin eingetragen. Anschließend werden nach weiteren 10 Minuten Rührzeit 150 mg Ammoniumperoxodisulfat der Lösung zugesetzt.

Abschließend wird die den Wirkstoff, das Sol und den Initiator enthaltende wäßrige Gelatinelösung unter Rühren bei ca. 500 U/min in das vorbereitete Doppelmantelgefäß mit dem Cyclohexan eingetragen. Es wird ca. 5 Minuten dispergiert. Die Temperatur wird auf 50°C–55°C erhöht und unter Beibehaltung der Rührerdrehzahl etwa 60 Minuten gerührt.

Nun werden die Phasen durch Destillation am Dünnschichtverdampfer getrennt. Die wäßrige Phase wird im Sprühtrockner in bekannter Weise getrocknet.

Die erhaltenen Mikropartikel werden in geeigneten Gefäßen unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt.

#### Patentansprüche

1. Polymerzusammensetzung aus wasserlöslichen Polymeren und Siliziumoxid-Bausteinen, die über polymerisationsfähige Gruppen miteinander verbunden sind.
2. Polymerzusammensetzung gemäß Anspruch 1, bei der die wasserlöslichen Polymere biokompatible und/oder bioabbaubare Polymere sind.
3. Polymerzusammensetzung, gemäß Anspruch 2, bei der die wasserlöslichen Polymere Polysaccharide, Proteine und/oder Zellulosederivate sind.
4. Polymerzusammensetzung gemäß Anspruch 1, bei der die Siliziumoxid-Bausteine Alkoxysilane, deren Hydrolysate oder die aus ihnen gebildeten Siliziumoxidsole sind.
5. Polymerzusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die wasserlöslichen Polymere Methacryl-, Acryl-, Allyl- oder Vinyl-Gruppen oder Butadiene enthalten.
6. Polymerzusammensetzung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der die polymerisationsfähigen Gruppen der Siliziumoxid-Bausteine Acryloxypropyl-, Methacryloxyethyl-, Methacryloxypropyl-, Allyl-, Octenyl- oder Vinyl-Gruppen umfassen.
7. Verfahren zur Herstellung einer Polymerzusammensetzung, bei dem eine polymerisationsfähige Gruppen enthaltende wäßrige Polymerlösung mit ebenfalls polymerisationsfähigen Gruppen enthaltenden Alkoxysilanen, deren Hydrolysaten oder den aus ihnen gebildeten Siliziumoxidsolen versetzt wird.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, bei dem die Alkoxysilane die allgemeine Formel  $\text{Si}(\text{OR})\text{R}^1_x\text{R}^2_z$  besitzen, wobei R für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe, R<sup>1</sup> für eine polymerisationsfähige Gruppe, und R<sup>2</sup> für eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe steht und x eine Zahl von 1 bis 3 und y gleich 1 und z eine Zahl von 0 bis 2 ist.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, bei dem die polymerisationsfähige Gruppe R<sup>1</sup> eine Acryloxypropyl-, Methacryloxyethyl-, Methacryloxypropyl-, Allyl-, Octenyl- oder Vinyl-Gruppe ist.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9, bei dem die Polymerlösung polymerisationsfähige Gruppen

enthaltende Polysaccharide, Proteine und/oder Zellulosederivate enthält.

11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 10, bei dem die polymerisationsfähigen Gruppen der Polymerlösung Methacryl-, Acryl-, Allyl- oder Vinyl-Gruppen oder Butadiene umfassen.

12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, bei dem die Polymerzusammensetzung durch Polymerisation hergestellt wird.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, bei dem eine radikalische Polymerisation durchgeführt wird.

14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 13, bei dem der Polymerlösung biologisch aktive Agenzien zugesetzt werden.

15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 14, bei dem das Hybridpolymer ein Trägersystem für die biologisch aktiven Agenzien bildet.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, bei dem das Hybridpolymer als Partikel, Matrix- oder Umhüllungsmaterial hergestellt wird.

17. Verwendung einer Polymerzusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 als Träger für biologisch aktive Agenzien.

18. Verwendung einer Polymerzusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 als Träger für pharmazeutische Wirkstoffe, die gesteuert freigesetzt werden sollen.

- Leerseite -